

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

J1046 U.S. PTO
09/944079
09/04/01

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 9月 5日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-268101

出 願 人

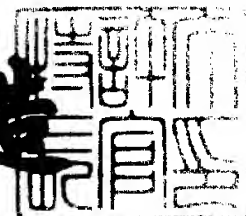
Applicant(s):

花王株式会社

2001年 4月27日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3036935

【書類名】 特許願
【整理番号】 P04271209
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 35/78
【発明者】

【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所
内

【氏名】 鈴木 淳

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所
内

【氏名】 落合 龍史

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所
内

【氏名】 時光 一郎

【特許出願人】

【識別番号】 000000918

【氏名又は名称】 花王株式会社

【代理人】

【識別番号】 100068700

【弁理士】

【氏名又は名称】 有賀 三幸

【選任した代理人】

【識別番号】 100077562

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 登志雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【選任した代理人】

【識別番号】 100111028

【弁理士】

【氏名又は名称】 山本 博人

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011752

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 高血圧症予防・治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (a) カフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群より選ばれる化合物と、

(b) 中枢神経刺激成分
を含有する高血圧症予防・治療剤。

【請求項 2】 中枢神経刺激成分が、生姜、唐辛子、胡椒の辛味成分からなる群より選ばれるものである請求項 1 記載の高血圧症予防・治療剤。

【請求項 3】 請求項 1 又は 2 記載の高血圧症予防・治療剤を含有する食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、高血圧症予防・治療剤に関する。

【0002】

【従来技術】

狭心症、心筋梗塞、心不全などの心疾患あるいは脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血などの脳血管疾患は、高血圧と非常に深い関係があり、日本人の死因のそれぞれ第二位と第三位を占める。また、厚生省国民生活基礎調査（平成 10 年度）によれば、高血圧症で通院する患者数は我が国で千人あたり 64 人であり、病因の第一位を占めている。高血圧の対策としては、利尿薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬、アンジオテンシン交換酵素阻害薬などの血圧降下医薬品が挙げられ、これらは主として重症高血圧患者に適用される。それに対して、食事療法、運動療法、飲酒・喫煙の制限などの生活習慣改善を目的とした一般療法は、軽症者から重症者までの高血圧者に広く適用されることから、一般療法の重要性が認識されている。なかでも食習慣の改善は重要であるといわれ、伝承として血圧の低下効果作用を有すると言われる食品は数多く存在する。また従来から食品由来の血圧降下素材の探索が盛んに行われ、血圧降下作用を有する有効成分の分離・同定が数

多くなされている。

【 0 0 0 3 】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、現状において高血圧症対策の目的で使用される医薬品は、有効性に関しては満足できるものが多い反面、少なからず存在する頻脈・徐脈等の副作用のため患者にかかる負担が大きい。また、血圧降下作用を有するといわれる食品あるいはその有効成分に関しても、その有効性には必ずしも満足できるものではなく、また血圧降下が発現されるまでに長期間を要するものが多い。

従って、本発明の目的は、安全性に優れ、日常的な摂取にも負担にならず、且つより高い抗高血圧作用を有する高血圧症予防・治療剤を提供することにある。

【 0 0 0 4 】

【課題を解決するための手段】

本発明は、（a）カフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群より選ばれる化合物と、（b）中枢神経刺激成分を含有する高血圧症予防・治療剤を提供するものである。

【 0 0 0 5 】

【発明の実施の形態】

本発明で用いる成分（a）は、化学合成で合成されたものでもよいが、植物等の天然物を用いることができる。植物としては、成分（a）を含有する植物、例えば、コーヒー、タマネギ、ダイコン、レモン、モロヘイヤ、センキュウ、トウキ、マツ、オウレン、アギ、カンショ、トウモロコシ、大麦、コメ等が挙げられる。

【 0 0 0 6 】

カフェ酸、クロロゲン酸は植物の抽出物、例えば、コーヒー生豆、南天の葉、リンゴ未熟果などの植物体から抽出したものでもよく、特に、アカネ科コーヒー（*Coffea arabica* LINNE）の種子より、温時アスコルビン酸、クエン酸酸性水溶液又は熱水で抽出して得られたものが好ましい。

【 0 0 0 7 】

フェルラ酸は、そのエステル体がコメあるいはハトムギ等の天然物、特に植物

に含まれる化合物であり、植物から精製物あるいは工業的に得られる合成品として得ることができる。フェルラ酸エステルは、例えば、コメの糠より得られた米糠油を、室温時弱アルカリ性下で含水エタノール及びヘキサンで分配した後、含水エタノール画分に得られる。フェラル酸は、上記工程より得られたフェラル酸エステルを加圧加熱下硫酸で加水分解し、精製して得るか、又は細菌 (*Pseudomonas*) を、フトモノ科チョウジノキ (*Syzygium aromaticum* MERRILL et PERRY) のつぼみ及び葉より水蒸気蒸留で得られた丁子油、又は丁子油から精製して得られたオイゲノールを含む培養液で培養し、その培養液を、分離、精製して得ることができる。また、化学合成によってフェルラ酸を調製する場合は、例えば、バニリンとマロン酸との縮合反応によって製造することができる (*Journal of American Chemical Society*, 74, 5346, 1952)。なお、カフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸又はそれらの薬学的に許容される塩には、立体異性体が存在するが、本発明では、純粋な立体異性体又はそれらの混合物を用いることができる。

【0008】

カフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸を薬学的に許容される塩の形で用いることにより水溶性が向上し、生理学的有効性が増大する。これらの製剤上許容される塩の塩形成用の塩基物質としては、例えば、アルカリ金属あるいはアルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、又は水酸化アンモニウム等）の無機塩基、アルギニン、リジン、ヒスチジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸、又はモノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどの有機塩基が用いられるが、特に好ましいものとして、アルカリ金属あるいはアルカリ土類金属の水酸化物が挙げられる。これらの塩を調製してから、その塩を本発明の高血圧症予防・治療剤に含有させてもよいし、塩形成成分を別々に含有させて系中で反応させてもよい。

【0009】

成分 (a) のカフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選ばれる化合物は2種以上併用してもよい。

【0010】

本発明で用いる成分（b）は、中枢神経を刺激して興奮作用を誘導するものであって、生姜、唐辛子及び胡椒の辛味成分からなる群よ選ばれるものが好ましい。生姜、唐辛子、胡椒は香辛料として知られている。

生姜はショウガ科（Zingiberaceae）に属する植物、唐辛子はトウガラシ科（Capsicum）に属する植物、胡椒はコショウ科（Piperaceae）に属する植物が使用される。これらの植物の辛味成分は、生姜はシネロール、ジンゲロン、ジンゲロール、ショウガオール等で生姜中に0.6～10重量%（以下単に%と記載する）、唐辛子はカプサイシン等で唐辛子中に約20%、胡椒はピペリン等で約6～13%含有される。これらの辛味成分は水、有機溶剤等を使用して溶剤抽出等の抽出物又は市販品でもよい。また2種以上を併用してもよい。

【0011】

本発明の高血圧症予防・治療剤は、上記有効成分に薬学的に許容される担体を添加して、経口用又は非経口用の組成物とすることができる。経口用組成物としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、散剤、カプセル剤（硬カプセル剤及び軟カプセル剤を含む）、トローチ剤、チュアブル剤、液剤（ドリンク剤）などが挙げられる。また、非経口用組成物としては、注射剤などの静脈内投与製剤、坐剤、皮膚外用剤などが挙げられる。

【0012】

本発明の高血圧症予防・治療剤は、食品中に添加することもできる。この場合は、ジュース等の飲料、スープ等の液状食品、カレー等の乳状又はペースト状食品、ゼリー、グミ等の半固形状食品、ガム、豆腐等の固形状食品、あるいは粉末状食品、マーガリン、マヨネーズ、ドレッシング等の油脂含有食品等が挙げられる。

【0013】

本発明の高血圧症予防・治療剤中に、成分（a）は0.005～5%、より好ましくは0.01～1%、成分（b）は、0.001～1%、より好ましくは0.005～0.5%含有するのがよい。

【0014】

本発明の高血圧症予防・治療剤の成人（体重60kg）1日あたりの投与量は、

成分（a）のカフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸又は薬学的に許容される塩として0.001～10g、特に0.01～5gを摂取するようなものであることが好ましい。また、成分（b）の中樞神経刺激成分は、1日あたり0.1mg～1g、特に1～500mgを同時に摂取するように含有させることが好ましい。

【0015】

【実施例】

試験例1 ラットにおける血圧上昇抑制評価

i) 実験材料及び方法

（a）使用動物

6週齢の雄性自然発症高血圧ラット（SHR）を、予備的に7日間連続で市販のラット用非観式血圧測定装置（ソフトロン社製）を用いて血圧測定することにより、ラットを血圧測定操作に十分慣れさせたのち、評価試験を開始した。ラットはすべて温度 $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $55 \pm 10\%$ 、照明時間12時間（午前7時～午後7時）の条件下（ラット区域内飼育室）で飼育した。

【0016】

（b）投与方法及び投与量

対照区では飲料水と市販の粉末飼料を自由摂取させた。比較区1では、フェルラ酸（和光純薬（株））を0.2%濃度で水に添加したものを飲料水とし、市販の粉末飼料を自由に摂取させた。試験区1では、カフェ酸（和光純薬（株））を0.2%濃度で水に添加したものを飲料水とし、市販の粉末飼料に0.1%のカプサイシン（和光純薬（株））を配合したものを自由摂取させた。試験区2では、クロロゲン酸（和光純薬（株））を0.2%濃度で水に添加したものを飲料水とし、市販の粉末飼料に0.1%のジンゲロール（松浦薬業（株））を配合したものを自由摂取させた。試験区3では、フェルラ酸を0.2%濃度で水に添加したものを飲料水とし、市販の粉末飼料に0.1%のピペリン（和光純薬（株））を配合したものを自由摂取させた。

【0017】

（c）試験方法

SHRを1群6匹で使用し、4週間後、尾動脈の収縮期血圧を測定した。

【0018】

(d) 統計学的処理方法

得られた試験成績は平均値及び標準誤差で表してStudent's t-testを行い、有意水準は5%以下とした。

【0019】

ii) 結果

表1に、投与開始前及び投与4週間後における収縮期血圧を示した。表1から明らかなように、カフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸又は製剤学的に許容される塩と中枢神経刺激成分とを併用することにより、顕著な血圧の上昇抑制作用を認めた。

【0020】

【表1】

	収縮期血圧 (mmHg)	
	投与前	投与4週間後
対照区	146.2±4.2	201.0±4.9
比較区1	148.8±3.8	190.7±3.4
試験区1	146.8±4.8	181.5±3.4*
試験区2	144.1±3.5	180.3±3.6*
試験区3	145.6±4.5	178.7±4.1*

平均値±標準誤差

* ; 対照区、比較区1に対して危険率5%以下で有意差あり。

【0021】

試験例2 ラットにおける血圧降下評価

i) 実験材料及び方法

(a) 使用動物

14週齢の雄性自然発症高血圧ラット(SHR)を、試験例1と同様に予備飼育した。

【0022】

(b) 投与方法及び投与量

対照区では水を経口投与した。比較区1では、0.2%フェルラ酸水溶液を経口投与した。試験区1では、0.2%カフェ酸及び0.01%カプサイシン水溶液を経口投与した。試験区2では、0.2%クロロゲン酸及び0.01%ジンゲロール水溶液を経口投与した。試験区3では、0.2%フェルラ酸及び0.01%ピペリン水溶液を経口投与した。

【0023】

(c) 試験方法

SHRを1群6匹で使用し、投与後1時間目の尾動脈収縮期血圧を測定した。

【0024】

(d) 統計学的処理方法

試験例1と同様に行った。

【0025】

表2に、投与開始前及び投与1時間後における収縮期血圧を示した。表2から明らかなように、顕著な血圧の降下を認めた。

【0026】

【表2】

	収縮期血圧 (mmHg)	
	投与前	投与1時間後
対照区	209.6±4.3	206.2±4.4
比較区1	206.1±2.6	196.4±3.9
試験区1	208.5±3.4	178.1±5.8*
試験区2	207.1±3.0	180.3±5.2*
試験区3	208.9±4.5	179.5±4.6*

* ; 対照区、比較区1に対して危険率5%以下で有意差あり。

値は平均値±標準誤差

【 0 0 2 7 】

実施例 1 軟カプセル剤

軟カプセル剤皮（オバール型、重さ 1 5 0 mg）の中に大豆油 3 5 0 mg とフェルラ酸 5 0 mg とカプサイシン 1 0 0 mg を充填し、軟カプセル剤を製造した。

【 0 0 2 8 】

実施例 2 飲料（健康食品）

脱脂粉乳	3. 5	%
生姜エキス（松浦薬業（株））	3. 5	
フラクトース	9. 0	
フェルラ酸ナトリウム	0. 1	
クエン酸	0. 1	
アスコルビン酸	0. 1	
香料	0. 1	
水	8 3. 6	

上記組成の飲料の保存安定性は高く、また、風味もよかった。

【 0 0 2 9 】

実施例 3 クッキー（健康食品）

菜種油	1 5	g
コーンスターチ	1 5	
ピペリン	1	
小麦粉	5 0	
バター	5	
フラクトース	1 4	
フェルラ酸	1	
食塩	0. 5	
重曹	0. 5	
水	1 0	

上記組成から成るクッキーを焼成した。美味であった。

【 0 0 3 0 】

【発明の効果】

高血圧症が改善され、高血圧の予防・治療用医薬品として有用であり、また食品素材として広く汎用でき健康食品としても有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 (a) カフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群より選ばれる化合物と、(b) 中枢神経刺激成分を含有する高血圧症予防・治療剤。

【効果】 高血圧症が改善され、高血圧の予防・治療用医薬品として有用であり、また食品素材として広く汎用でき健康食品としても有用である。

【選択図】 なし

特2000-268101

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-268101
受付番号	50001130172
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成12年 9月 6日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成12年 9月 5日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000918]

1. 変更年月日	1990年 8月24日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
氏 名	花王株式会社